

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-283150

(43)Date of publication of application : 29.10.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/235
A61K 31/235
A61K 31/235
A61K 31/60
C07C 69/84

(21)Application number : 07-086616

(71)Applicant : KAO CORP

(22)Date of filing : 12.04.1995

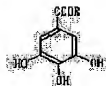
(72)Inventor : MURASE TAKATOSHI
HASE TADASHI
TOKIMITSU ICHIROU
SHIBUYA YUSUKE
NISHIZAWA YOSHINORI

(54) ANTIINFLAMMATORY AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain an antiinflammatory agent and an allergic agent, each containing a gallic acid ester as an active ingredient and having cell adhesion suppressing action.

CONSTITUTION: This antiinflammatory agent contains 0.01-5wt.%, preferably 0.1-35wt.% of a gallic acid ester expressed by the formula (R is an alkyl or an alkenyl which may be substituted with hydroxy) or its salt as an active ingredient. The gallic acid ester suppresses the onset of a cell surface molecule which participates to cell adhesion and has excellent suppressing action on cell adhesion represented by cell adhesion between leucocyte and vascular endothelial cell, and has weak cytotoxicity and irritation to skin and is high in safety. The agent is useful for preventing and treating bronchitis, asthma, allergic rhinitis, gout, arthritis, nephritis, dental psoriasis, hives, atopic dermatitis, UV inflammation, pollinosis, autoimmune diseases, various inflammations accompanying invasion of leucocyte to tissue and allergic diseases. The daily dose is 0.01-100mg/kg as gallic acid ester.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-283150

(43) 公開日 平成8年 (1996) 10月29日

(51) Int. Cl. *	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/235	ADS ABE ABF		A 6 1 K 31/235	ADS ABE ABF
31/60			31/60	
C 0 7 C 69/84		9546-4H	C 0 7 C 69/84	
			審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 6 頁)	

(21) 出願番号 特願平7-86616

(22) 出願日 平成7年 (1995) 4月12日

(71) 出願人 000000918
花王株式会社
東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

(72) 発明者 村瀬 孝利
栃木県芳賀郡市貝町市崎4594

(72) 発明者 長谷 正
栃木県宇都宮市兵庫塚3-3-19

(72) 発明者 時光 一郎
栃木県宇都宮市竹林町89-28

(72) 発明者 渋谷 祐輔
茨城県西茨城郡岩瀬町明日香2-11 1-A

(74) 代理人 弁理士 有賀 三幸 (外3名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗炎症剤

(57) 【要約】

【構成】 次の一般式 (1) で表される没食子酸エステル又はこれらの薬理的に許容される塩を有効成分とする抗炎症剤及び抗アレルギー剤。

【化1】



(1)

〔Rはヒドロキシ基が置換していてもよいC3、C5、C7、C9、C11、C13、C15、C17、C19の直鎖のアルキル基又はアルケニル基、又はヒドロキシ基が置換していてもよいC3~C20の分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基〕

【効果】 没食子酸エステルは、優れた細胞接着抑制作用を有し、かつ安全性も高いので、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

FP04-0730-0000 -HH
04.9.14
SEARCH REPORT

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の一般式(1)：

【化1】



(1)

【式中、Rはヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3、5、7、9、11、13、15、17、19の直鎖のアルキル基又はアルケニル基、又はヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3～20の分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基を示す】で表される没食子酸エステル又はこれらの薬理的に許容される塩を有効成分とする抗炎症剤。

【請求項2】 請求項1記載の没食子酸エステル又はこれらの薬理的に許容される塩を有効成分とする抗アレルギー剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗炎症剤及び抗アレルギー剤に関する。

【0002】

【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】一連の炎症反応において、炎症部位では種々のケミカルメディエーターが産生された後、白血球が集簇し、組織内へ浸潤し、さらに浸潤細胞から各種のサイトカンや酵素が放出されるため、炎症はさらに拡大し、悪化していく。このような疾患の治療には、従来から抗炎症剤や抗アレルギー剤としてステロイド剤、アラキドン酸代謝物やヒスタミン等に代表される化学伝達物質産生・放出抑制剤(インドメタシン、イブプロフェン)、レセプター拮抗剤などが広く用いられている。しかし、これらは作用の特異性、副作用等に関して大きな問題を抱えており、抗炎症剤や抗アレルギー剤の研究は今日でも盛んになされている。

【0003】近年、各種の炎症、免疫反応、癌転移についての分子レベルでの研究が進展し、各種炎症やアレルギー疾患には共通して白血球と血管内皮細胞などの細胞間接着が大きく関与していることが明らかとなり、接着に携わる細胞接着分子そのものの発現抑制や接着分子のマスキングなどによる細胞間の接着抑制が、上記疾患の治療に有効であることが明らかになりつつある(「接着分子の発現調節と臨床応用」(メジカルビュー社、1991年)、Nature, Vol. 364, 149-155 (1993)、Science, Vol. 247, 456-459 (1990)、Annual Review of Immunology 1989, 175-185、Trends in Glycoscience and Glycotechnology, Vol. 4, No. 19, 4

2

05-414 (1992)、実験医学 Vol. 10, No. 11, 1402-1413 (1992)、実験医学 Vol. 11, No. 16, 2168-2175 (1993)、Science, Vol. 255, 1125-1127 (1992)等)。そして、細胞間の接着にはICAM-1、ELAM-1、VCAM-1等の細胞表面接着分子が関与していることも判明している(Annual Review of Immunology 1989, 175-185、感染・炎症・免疫 Vol. 19 (2), 129-153 (1989)、感染・炎症・免疫 Vol. 24 (3), 158-165 (1994))。

【0004】これらの細胞接着を抑制する物質としては、細胞表面接着分子に対する抗体やリガンド、N-(フルオレニル-9-メトキシカルボニル)アミノ酢酸、3-デオザアデノシン等が知られているが(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 88, 355-359 (1991)、Immunopharmacology, 23, 139-149 (1992)、Journal of Biological Chemistry, Vol. 267, No. 13, 9376-9382 (1992)、Journal of Immunology, Vol. 144, No. 2, 653-661 (1990))、その効力は弱く、満足できるものではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の目的は、細胞接着抑制に基づく優れた抗炎症剤及び抗アレルギー剤を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】このような実情において、本発明者は、細胞接着抑制試験を数多くの化合物について行った結果、没食子酸エステルが優れた細胞接着抑制作用を有し、炎症やアレルギー疾患に有効であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、次の一般式(1)：

【0008】

【化2】



(1)

【0009】【式中、Rはヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3、5、7、9、11、13、15、17、19の直鎖のアルキル基又はアルケニル基、又はヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3～20の分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基を示す】で表される没食子酸エステル又はこれらの薬理的に許容される塩を有効成分とする抗炎症剤及び抗アレルギー剤を提供するのである。

【0010】本発明に使用される没食子酸エステルは公知の化合物であり、一部のものは、従来、チロシナーゼ阻害剤及び美白剤（特開平2-180807号公報）、線維化抑制剤（特開平5-271067号公報）、経皮吸収製剤（特開平2-202813号公報）、コラーゲナーゼ阻害剤（特開平4-290819号公報）などへの適用が提案されている他、化粧品への配合成分としても知られている（化粧品原料標準）。また、没食子酸自体は抗酸化剤として食品分野などでも使用されてきた。さらに没食子酸とそのメチルエステルにはヒスタミンによる気管支閉塞抑制作用が知られている（特開平5-213744号公報）。しかし、これまで没食子酸エステルの細胞接着抑制作用とそれに基づく抗炎症作用及び抗アレルギー作用については全く知られていなかった。

【0011】一般式（1）で表される没食子酸エステルにおいて、Rはヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3、5、7、9、11、13、15、17、19の直鎖のアルキル基又はアルケニル基、又はヒドロキシ基が置換しているもよい炭素数3〜20の分岐鎖のアルキル基又はアルケニル基を示すが、特に炭素数3〜11のアルキル基が好ましい。Rとして具体的にはn-プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、t-ペンチル基、ヘプチル基、ノニル基、ウンデシル基、トリデシル基、ペンタデシル基、ヘプタデシル基、ノナデシル基、イソヘキシル基、2-エチルヘキシル基、プロベニル基、ブテニル基、ペンテニル基、オレイル基、リノレイル基、3、5、5-トリメチルヘキシル基、3、7-ジメチルオクチル基、3、7、11-トリメチルドデシル基、3-メチル-2-ブチル基、3、7-ジメチル-2、6-オクタジエニル基、シクロヘキシルメチル基、シクロヘキシルエチル基、2-ヒドロキシプロピル基、8-ヒドロキシオクチル基、10-ヒドロキシデシル基、11-ヒドロキシウンデシル基、12-ヒドロキシドデシル基、12-ヒドロキシオクタデシル基等を挙げることができる。本発明においては、このうちn-プロピル基、n-ペンチル基、ヘプチル基、ノニル基、ウンデシル基、ブテニル基、イソブチル基、2-ヒドロキシプロピル基等が好ましい。すなわち没食子酸エステルとしては没食子酸プロピル、没食子酸ペンチル、没食子酸ヘプチル、没食子酸ノニル、没食子酸ウンデシル、没食子酸ブテニル、没食子酸イソブチル、没食子酸2-ヒドロキシプロピル等が好ましい。

【0012】また、没食子酸エステルの薬理的に許容される塩とは、上記没食子酸エステルと任意の塩基とにより形成される薬理的に許容される塩であり、塩基としてはナトリウム、カリウム等のアルカリ金属；マグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類金属；アンモニウム、トリエタノールアミン等のアルカノールアミン；リジ

ン、アルギニン等の塩基性アミノ酸などが挙げられる。

【0013】式（1）の没食子酸エステル又はこれらの薬理的に許容される塩の配合量は特に制限されるものではないが、配合時の色等の観点から本発明の抗炎症剤及びアレルギー剤中に0.01〜50重量%とすることが好ましく、0.1〜35重量%とすることが特に好ましい。

【0014】没食子酸エステルは、細胞接着に関与するICAM-1、ELAM-1等の細胞表面分子の発現を抑制し、また優れた白血球-血管内皮細胞間に代表される細胞接着を抑制する作用を有する。さらにまた、細胞毒性、皮膚刺激性が弱く、安全性も高い。従って、没食子酸エステルを有効成分として含有する医薬、化粧品は細胞接着抑制作用に基づき、気管支炎、喘息、アレルギー性鼻炎、痛風、関節炎、腎炎、歯周病、乾癬、じんましん、接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、UV炎症、リウマチ、花粉症、虚血再灌流障害、急性呼吸窮迫症候群、自己免疫疾患、急性肺障害等、白血球の組織への浸潤を伴う各種炎症、アレルギー性疾患の予防、治療に広く用いることができる。

【0015】本発明の製剤は、上記疾患の治療又は予防のため、経口、経腸、非経口、局所投与などのいずれの経路によってもヒトに投与することができる。投与量は、患者の年齢、病態、体重などに応じ適宜決定されるが、通常は1日あたり没食子酸エステルとして0.01〜100mg/kg体重、好ましくは0.1〜10mg/kg体重の範囲から選ばれ、一回又は数回に分けて投与される。

【0016】本発明の製剤は、通常製剤に使用される賦形剤、その他の添加剤を含む組成物として使用するのが普通である。これらの例として、固体制のものとしては、乳糖、カオリン、ショ糖、結晶セルロース、コーンスターチ、タルク、寒天、ペクチン、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、レシチン、塩化ナトリウムなどが挙げられ、液状のものとしてはグリセリン、落花生油、ポリビニルピロリドン、オリーブ油、エタノール、ベンジルアルコール、プロピレングリコール、水などが挙げられる。

【0017】剤形としては任意の形態を採ることができ、例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、トロア剤などの固形製剤；シロップ、乳液、軟ゼラチンカプセル、クリーム、ゲル、ペースト、スプレー、注射などの液状製剤が挙げられる。

【0018】

【発明の効果】 没食子酸エステルは、優れた細胞接着抑制作用を有し、かつ安全性も高いので、抗炎症剤及び抗アレルギー剤として有用である。

【0019】

【実施例】次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに何ら限定されるものではない。

【0020】試験例1

白血球-血管内皮細胞接着抑制試験：96穴培養プレート上にコンフルエントとなったヒト血管内皮細胞に対し、最終濃度10 μ Mとなるように被験化合物を添加した。18時間後にヒト1 α -25(OH) $_2$ D $_3$ を最終濃度2.5ng/mlとなるように添加し、6時間培養した。培養液除去後、新しい培養液で2回洗浄した後、予め常法に従い

被 験 物 質	白血球接着抑制率 (%)
没食子酸	0
没食子酸プロピル	10.0
没食子酸ベンチル	9.9
没食子酸ノニル	9.9
没食子酸ウンデシル	9.6
没食子酸イソブチル	9.7
没食子酸ブチニル	9.6
没食子酸2-ヒドロキシプロピル	9.5

【0022】試験例2

アレルギー性炎症に対する作用試験：7週齢のBalb/c系優性マウスの背部を剃毛し、7%塩化ピクリル/アセトン・オリーブ油(4:1)溶液100 μ lを塗布して感作した。感作6日後に1%溶液200 μ lを右耳介両面に塗布し、惹起24時間後に屠殺し、両耳介切断後、パンチにて直径7mmに打ち抜き、左右の耳介重量を測定し、その差を浮腫量とした。なお、被験物質は、惹起前日、惹起時、惹起6時間後にその100mM溶液を200 μ lずつ右耳介に塗布した。コントロールとして溶媒のみを塗布したものを試料と同様に試験した。その結果、表2に示すように没食子酸エステルは優れたアレルギー性炎症抑制作用を有することが判明した。

【0023】

【表2】

被 験 物 質	マウス耳介浮腫抑制率 (%)
没食子酸ベンチル	3.9 (p < 0.05)
没食子酸ノニル	3.6 (p < 0.05)
没食子酸ブチニル	3.9 (p < 0.05)

【0024】試験例3

クロトン油誘導炎症に対する作用試験：ハートレー白色モルモットの背部を毛刈りし、0.2%クロトン油を塗布して炎症を惹起させた。炎症惹起2時間前及び6時間後に被験物質のエタノール溶液(100mM、200 μ l)

(成分)

没食子酸イソプロピル
 ヒドロキシプロピルセルロース
 軽質無水ケイ酸
 乳糖

51 Cr標識したヒト末梢白血球10⁶cells/mlを200 μ lを添加し、培養した。30分後、未接着細胞を除去し、接着細胞を溶解後その放射活性を測定した。その結果、表1に示すように没食子酸エステルは優れた細胞接着抑制効果を有することが判明した。

【0021】

【表1】

被 験 物 質	白血球接着抑制率 (%)
没食子酸	0
没食子酸プロピル	10.0
没食子酸ベンチル	9.9
没食子酸ノニル	9.9
没食子酸ウンデシル	9.6
没食子酸イソブチル	9.7
没食子酸ブチニル	9.6
没食子酸2-ヒドロキシプロピル	9.5

20 /1.5cm \times 1.5cm)を塗布し、炎症惹起24時間後に紅斑の程度を目視判定した。判定は下記の日本皮膚科学会基準(スコア化基準)に準じて行った。結果を表3に示す。また、コントロールとしてエタノールのみを塗布したものを試料と同様に試験した。

【0025】・日本皮膚科学会基準

- 0：反応なし。
 0.5：軽度又は部分的紅斑。
 1.0：明らかな全面紅斑。
 2.0：紅斑と浮腫。
 3.0：紅斑と浮腫と小水泡。

【0026】

【表3】

被 験 物 質	スコア
コントロール	0
クロトン油	2.0
クロトン油+没食子酸ベンチル	0.5
クロトン油+没食子酸ノニル	0.5
クロトン油+没食子酸ベンチル	0.6

【0027】実施例1

下記成分を混合し、常法に従って直径9mm、重量200mgの錠剤を調製した。

【0028】

【表4】

	(g)
没食子酸イソプロピル	10.00
ヒドロキシプロピルセルロース	8.00
軽質無水ケイ酸	2.00
乳糖	5.00

7	8
結晶セルロース	500
タルク	500
【0029】実施例2	【0030】
下記成分を混合し、常法に従ってカプセル剤を調製した。	【表5】
(成分)	(g)
没食子酸ヘプチル	1000
結晶セルロース	1000
乳糖	1500
軽質無水ケイ酸	200
【0031】実施例3	【0032】
下記成分を混合し、常法に従って顆粒剤を調製した。	【表6】
(成分)	(g)
没食子酸ノニル	200
乳糖	200
ヒドロキシプロピルセルロース	300
タルク	15
【0033】実施例4	【0034】
下記成分を混合し、常法に従ってクリームを調製した。	【表7】
(成分)	(g)
没食子酸2-ヒドロキシプロピル	0.2
コレステロール	0.5
コレステリルイソステアレート	1
ポリエーテル変性シリコーン	1.5
環状シリコーン	20
メチルフェニルポリシロキサン	2
メチルポリシロキサン	2
硫酸マグネシウム	0.5
5%エタノール	5
カルボキシメチルキチン	0.5
精製水	残量
計	100.0
【0035】実施例5	【0036】
下記成分を混合し、常法に従って軟膏を調製した。	【表8】
(成分)	(g)
没食子酸プロピル	0.5
コレステリルイソステアレート	3
流動パラフィン	10
グリセリルエーテル	1
グリセリン	10
白色ワセリン	残量
計	100.0
【0037】実施例6	【0038】
下記成分を混合し、常法に従って練り歯磨を調製した。	【表9】
(成分)	(g)
没食子酸イソブチル	0.3
第2リン酸カルシウム	42
グリセリン	18
カラギーナン	0.9
ラウリル硫酸ナトリウム	1.2

(6)

特開平8-283150

9	10
サッカリン	1. 0
パラオキシ安息香酸ブチル	0. 005
コロールヘキシジングルコネート	0. 1
香料	0. 1
エリソルビン酸ナトリウム	0. 1
精製水	残量
計	100. 000

【0039】実施例7

1に溶解し、加熱滅菌して注射剤を得た。

没食子酸プロピル20mgとブドウ糖注射用蒸留水5m

フロントページの続き

(72)発明者 西澤 義則

栃木県宇都宮市清原台1-17-10